



(43) 国际公布日:

2005年6月16日(16.06.2005)

PCT

(10) 国际公布号:

WO 2005/054196 A1

(51) 国际分类号: C07D 211/90

(21) 国际申请号: PCT/CN2004/001412

(22) 国际申请日: 2004年12月3日(03.12.2004)

(25) 申请语言: 中文

(26) 公布语言: 中文

(30) 优先权: 200310119335.7 2003年12月5日(05.12.2003) CN

(71) 申请人(对除美国以外的所有指定国): 石家庄制药集团欧意药业有限公司(SHIJIAZHUANG PHARMACEUTICAL GROUP OUYI PHARMA. CO., LTD.) [CN/CN]; 中国河北省石家庄市中山西路276号, Hebei 050051 (CN)。

(72) 发明人;及  
(75) 发明人/申请人(仅对美国): 钟南平(ZHONG, Nanping) [CN/CN]; 赵险峰(ZHAO, Xianfeng) [CN/CN]; 马辉(MA, Hui) [CN/CN]; 陈玉洁(CHEN, Yujie) [CN/CN]; 中国河北省石家庄市中山西路276号, Hebei 050051 (CN)。(74) 代理人: 北京集佳知识产权代理有限公司  
(UNITALEN ATTORNEYS AT LAW); 中国北京市

朝阳区建国门外大街22号赛特广场7层 Beijing 100004 (CN)。

(81) 指定国(除另有指明, 要求每一种可提供的国家保护):  
AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NA, NI, NO, NZ, OM, PG, PH, PL, PT, RO, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SY, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, YU, ZA, ZM, ZW(84) 指定国(除另有指明, 要求每一种可提供的地区保护):  
ARIPO(BW, GH, GM, KE, LS, MW, MZ, NA, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), 欧亚专利(AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), 欧洲专利(AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, MC, NL, PL, PT, RO, SE, SI, SK, TR), OAPI(BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG)本国际公布:  
— 包括国际检索报告。

所引用双字母代码和其它缩写符号, 请参考刊登在每期PCT公报期刊起始的“代码及缩写符号简要说明”。

(54) Title: A METHOD FOR THE ENANTIOMERIC SEPARATION OF OPTICAL ACTIVE AMLODIPINE

(54) 发明名称: 一种光学活性氨氯地平的分方法

(57) Abstract: The Invention relate to the preparation of the (S)-(-)-amlodipine and (R)-(+)-amlodipine by means of enantiomeric separation of racemic amlodipine mixture, in which, L- or D-tartaric acid is used as resolution agent, and organic solvent containing 2-butone is used as solvent. The 2-butone used in the present invention has the advantage of low boiling point, low toxicity, little pollution, and the method is suitable for large-scale production.

(57) 摘要

本发明提供一个通过拆分消旋氨氯地平制备(S)-(-)-氨氯地平和(R)-(+)-氨氯地平对映体的方法, 拆分剂是L或D-酒石酸, 溶剂为含有2-丁酮的有机溶剂。本发明所使用的2-丁酮, 沸点低, 毒性小, 易回收, 环境污染小, 适合规模生产。

制备氨氯地平对映体的方法主要是拆分消旋氨氯地平。辉瑞公司的 WO95/25722 专利申请提供了一个以 D 或 L-酒石酸为拆分剂,二甲基亚砷为溶剂,直接拆分氨氯地平得到氨氯地平对映体的方法,其不足之处是溶剂二甲基亚砷沸点高,为 189℃,在生产过程中易造成

5 溶剂不易回收的问题。Sepracor 公司的 WO 03/035623 专利申请描述了一种以 D 或 L-酒石酸为拆分剂,以 N,N-二甲基乙酰胺为溶剂,直接拆分氨氯地平消旋体的方法,但 N,N-二甲基乙酰胺(DMAC)沸点 164~166℃,沸点高不易回收,且 DMAC 为二类溶剂(Guidance for Industry IMPURITIES: RESIDUAL SOLVENTS, FDA,

10 May 15, 2001),毒性大,生产过程中易造成严重的污染。

### 发明内容

本发明力求寻找一种适合工业化生产氨氯地平对映体的方法。

本发明提供一个由消旋氨氯地平制备(S)-(-)-氨氯地平

15 和(R)-(+)-氨氯地平对映体的方法。

在一个实施方案中,将消旋氨氯地平和 L-(+)-酒石酸溶解于含有 2-丁酮的有机溶剂中,反应产生(S)-(-)-氨氯地平 L-(+)-酒石酸盐的沉淀,分离沉淀后,再采用低级醇溶剂进行重结晶,得到固体,然后加入卤代低级烷烃,用碱溶液中和,得到(S)

20 -(-)-氨氯地平。

有机溶剂指的是 2-丁酮或 2-丁酮与助溶剂的混合溶剂。

助溶剂可以选自甲醇、乙醇、正丁醇、丙酮、2-戊酮、乙醚、甲乙醚、乙酸乙酯、甲酸乙酯、二氯甲烷或氯仿。

消旋氨氯地平与 L-(+)-酒石酸的摩尔比为 1: 0.25~0.8,

# 一种光学活性氨氯地平拆分方法

## 技术领域

本发明涉及一种消旋体氨氯地平的化学拆分方法。

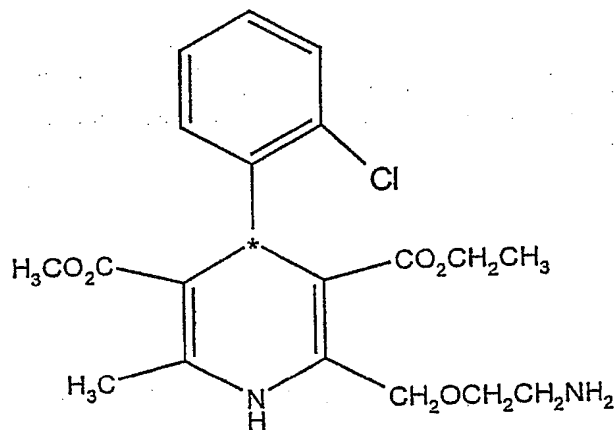
5

## 背景技术

氨氯地平是钙离子拮抗剂，临床用于治疗高血压和稳定型心绞痛。目前临床上应用的氨氯地平主要为消旋体，据 Arrowsmith, J.E.; et al. J. Med. Chem (1986) 29:1696-1702 报道，其药理活性主要成分是 (S) - (-) - 氨氯地平，其钙离子拮抗活性大约是 (R) - (+) - 氨氯地平的 1000 倍、消旋体的 2 倍；Young, J.W., WO93/10779 报道使用 (S) - (-) - 氨氯地平相对于使用消旋氨氯地平可以减少肢端水肿、头痛、头晕等副作用。因此采用 (S) - (-) - 氨氯地平治疗高血压和稳定型心绞痛具有很好的市场前景。另一对映体 (R) - (+) - 氨氯地平具有治疗动脉粥样硬化的活性。

15

氨氯地平化学结构式如下：



优选 1: 0.5。

低级醇溶剂选自乙醇、甲醇或异丙醇。

在另一个实施方案中,将消旋氯氮地平与 D-(-)-酒石酸溶解于含有 2-丁酮的有机溶剂中,反应产生(R)-(+)-氯氮地平 D-(-)-酒石酸盐的沉淀,分离沉淀后,再采用低级醇溶剂进行重结晶,得到固体,然后加入卤代低级烷烃,用碱溶液中和,得到(R)-(+)-氯氮地平。

有机溶剂指的是 2-丁酮或 2-丁酮与助溶剂的混合溶剂。

助溶剂可以选自甲醇、乙醇、正丁醇、丙酮、2-戊酮、乙醚、甲乙醚、乙酸乙酯、甲酸乙酯、二氯甲烷或氯仿。

消旋氯氮地平与 D-(-)-酒石酸的摩尔比为 1: 0.25 ~ 0.8, 优选 1: 0.5。

低级醇溶剂选自乙醇、甲醇或异丙醇。

氯氮地平对映体检测方法:

通过手性柱 HPLC 测定光学纯度,采用 Ultron ES-OVM 手性柱,卵类粘蛋白: 15cm; 流速: 1ml/min; 测定波长: 360nm; 流动相为 0.02mol/L 磷酸氢二钠 (PH7): 乙腈=80: 20。样品溶解在乙腈: 水 (50: 50, 0.2mg/ml) 溶液。

本发明所使用的 2-丁酮,沸点 80℃,大量使用后容易回收,且为三类溶剂<sup>①</sup>(Guidance for Industry IMPURITIES: RESIDUAL SOLVENTS,FDA,May 15,2001),毒性小,环境污染小,适合规模生产。

### 具体实施方式

在一个优选实施方案中，将消旋氯氮地平 和 L-(+)-酒石酸溶解于含有足够量 2-丁酮的有机溶剂中，消旋氯氮地平 和 L-(+)-酒石酸优选摩尔比 1: 0.5，2-丁酮的含量为足以溶解消旋氯氮地平 和 L-(+)-酒石酸的任意含量，优选是有机溶剂的 50% (体积) 以上，反应产生 (S)-(-)-氯氮地平 L-(+)-酒石酸盐的沉淀，过滤，所得固体优选用乙醇重结晶，再用氢氧化钠溶液中和，得到 (S)-(-)-氯氮地平。

在另一个优选实施方案中，将消旋氯氮地平 和 D-(-)-酒石酸溶解于含有足够量 2-丁酮的有机溶剂中，消旋氯氮地平 和 D-(-)-酒石酸优选摩尔比 1: 0.5，2-丁酮的含量为足以溶解消旋氯氮地平 和 D-(-)-酒石酸的任意含量，优选是有机溶剂的 50% (体积) 以上，反应产生 (R)-(+)-氯氮地平 D-(-)-酒石酸盐的沉淀，过滤，所得固体优选用乙醇重结晶，再用氢氧化钠溶液中和，得到 (R)-(+)-氯氮地平。

#### 15 实施例一 (S)-(-)-氯氮地平的制备

将 5 克 (0.012mol) 氯氮地平溶于 40ml 2-丁酮中，加入溶有 1.0 克 (0.06mol) L-(+)-酒石酸的 60ml 2-丁酮溶液，室温搅拌反应 1 小时，析出沉淀，过滤，用少量 2-丁酮洗涤，得 2.1 克固体。将母液蒸馏回收 2-丁酮，将所得固体在乙醇中重结晶，得 (S)-(-)-氯氮地平 L-(+)-酒石酸盐 1.7 克。

在 1.7 克 (S)-(-)-氯氮地平 L-(+)-酒石酸盐中，加入二氯甲烷 18ml，2N 氢氧化钠溶液 10 ml，搅拌反应 30 分钟，静置，分出有机层，加入适量无水碳酸钠干燥，过滤，用少量二氯甲烷洗涤滤饼，将滤液减压浓缩，加入适量正己烷，搅拌结晶，过滤，真

空干燥过夜，得(S)-(-)-氯氯地平 1.2 克。利用手性柱 HPLC 测定其对映体过量值(ee)为 99.0%，收率 48%。

#### 实施例二 (R)-(+)-氯氯地平的制备

将 5 克(0.012mol)氯氯地平溶于 40ml 2-丁酮中，加入溶有 1.0 克(0.06mol) D-(-)-酒石酸的 50ml 2-丁酮溶液，室温搅拌反应 1 小时，析出沉淀，过滤，用少量 2-丁酮洗涤，得 2.3 克固体。将母液蒸馏回收 2-丁酮，将所得固体在乙醇中重结晶，得(R)-(+)-氯氯地平 D-(-)-酒石酸盐 1.8 克。

在 1.8 克(R)-(+)-氯氯地平 D-(-)-酒石酸盐中，加入二氯甲烷 20ml，2N 氢氧化钠溶液 10 ml，搅拌反应 30 分钟，静置，分出有机层，加入适量无水碳酸钠干燥，过滤，用少量二氯甲烷洗涤滤饼，将滤液减压浓缩，加入适量正己烷，搅拌结晶，过滤，真空干燥过夜，得(R)-(+)-氯氯地平 1.3 克。利用手性柱 HPLC 测定其对映体过量值(ee)为 98.8%，收率 52%。

#### 15 实施例三 (S)-(-)-氯氯地平的制备

实施方法同实施例一，将 L-(+)-酒石酸的加入量改为 0.5 克，得(S)-(-)-氯氯地平 0.9 克。利用手性柱 HPLC 测定其对映体过量值(ee)为 98.7%。

#### 实施例四 (S)-(-)-氯氯地平的制备

20 实施方法同实施例一，将 L-(+)-酒石酸的加入量改为 1.6 克，得(S)-(-)-氯氯地平 1.0 克。利用手性柱 HPLC 测定其对映体过量值(ee)为 95.2%。

#### 实施例五 (S)-(-)-氯氯地平的制备

实施方法同实施例一，溶剂换为下表中的助溶剂与 2-丁酮的混

合溶剂。

助溶剂	助溶剂体积 ( $V_{\text{助溶剂}}/V_{\text{总溶剂}}$ ) %	(S) - (-) - 氯氯地平 ee %
水	0.1	98.5
乙醇	1	95.2
丙酮	1	96
乙酸乙酯	5	94.3
二氯甲烷	3	95.6

## 权 利 要 求

1、一种 (S) - (-) - 氯氮地平 的制备方法，其特征是将消旋氯氮地平 和 L - (+) - 酒石酸 溶解于含有 2 - 丁酮 的有机溶剂中，  
5 反应产生 (S) - (-) - 氯氮地平 L - (+) - 酒石酸盐 的沉淀，  
分离沉淀后，再采用低级醇溶剂 进行重结晶，得到固体，然后加入卤代低级烷烃，用碱溶液中和，得到 (S) - (-) - 氯氮地平。

2、根据权利要求 1 所述的 (S) - (-) - 氯氮地平 的制备方法，其特征是有机溶剂是 2 - 丁酮 或 2 - 丁酮 与助溶剂 的混合溶剂。

10 3、根据权利要求 2 所述的 (S) - (-) - 氯氮地平 的制备方法，其特征是助溶剂选自 甲醇、乙醇、正丁醇、丙酮、2 - 戊酮、乙醚、甲乙醚、乙酸乙酯、甲酸乙酯、二氯甲烷 或氯仿。

4、根据权利要求 1 所述的 (S) - (-) - 氯氮地平 的制备方法，其特征是消旋氯氮地平 与 L - (+) - 酒石酸 的摩尔比为 1: 0.25 ~  
15 0.8。

5、根据权利要求 4 所述的 (S) - (-) - 氯氮地平 的制备方法，其特征是消旋氯氮地平 与 L - (+) - 酒石酸 的摩尔比为 1: 0.5。

6、根据权利要求 1 所述的 (S) - (-) - 氯氮地平 的制备方法，其特征是低级醇溶剂 选自 乙醇、甲醇 或异丙醇。

20 7、一种 (R) - (+) - 氯氮地平 的制备方法，其特征是将消旋氯氮地平 和 D - (-) - 酒石酸 溶解于含有 2 - 丁酮 的有机溶剂中，  
反应产生 (R) - (+) - 氯氮地平 D - (-) - 酒石酸盐 的沉淀，分离沉淀后，再采用低级醇溶剂 进行重结晶，得到固体，然后加入卤代低级烷烃，用碱溶液中和，得到 (R) - (+) - 氯氮地平。



8、根据权利要求 7 所述的 (R) - (+) - 氯氯地平的制作方法，其特征是有机溶剂是 2-丁酮或 2-丁酮与助溶剂的混合溶剂。

9、根据权利要求 8 所述的 (R) - (+) - 氯氯地平的制作方法，其特征是助溶剂选自甲醇、乙醇、正丁醇、丙酮、2-戊酮、乙醚、甲乙醚、乙酸乙酯、甲酸乙酯、二氯甲烷或氯仿。

10、根据权利要求 7 所述的 (R) - (+) - 氯氯地平的制作方法，其特征是消旋氯氯地平与 D-(-)-酒石酸的摩尔比为 1:0.25 ~ 0.8。

11、根据权利要求 10 所述的 (R) - (+) - 氯氯地平的制作方法，其特征是消旋氯氯地平与 D-(-)-酒石酸的摩尔比为 1:0.5。

12、根据权利要求 7 所述的 (R) - (+) - 氯氯地平的制作方法，其特征是低级醇溶剂选自乙醇、甲醇或异丙醇。